

AUSTRIAN PATENT OFFICE
1014 VIENNA, KOHLMARKT 8 – 10

[Three 200 Schilling duty stamps
of Republic of Austria]

Application No. A 570/97

The Austrian Patent Office certifies that

the company BIOCHEMIE Gesellschaft m.b.H.
of 6250 Kundl (Tyrol)

filed on **4th April 1997** a Patent Application relating to

"Organic compounds"

and that the attached description corresponds to the original description filed together
with this Patent Application.

Austrian Patent Office
Vienna, 2nd February 1998

The President:

By order

[Seal of the Austrian
Patent Office]

[Signature]

[Stamp of the Austrian Patent Office]

Kanzleirat FÜHRLINGER
Senior technical inspector

BEST AVAILABLE COPY

[120 Schilling duty stamp of Republic of Austria]

AUSTRIAN PATENT OFFICE

Administrative department

200.00 S official fee paid [signature]

A 570/97-1

Original text

51 Int. Cl.4:

AT PATENT SPECIFICATION

11 No.

73 Patentee: BIOCHEMIE Gesellschaft m.b.H., 6250 Kundl/Tyrol

54 Subject: Organic compounds

61 Addition to Patent No.

62 Divisional from:

22 21 Application filed: 04 04 1997

23 Exhibition priority:

33 32 31 Union priority:

42 Start of patent term:
Longest possible term:

45 Issued:

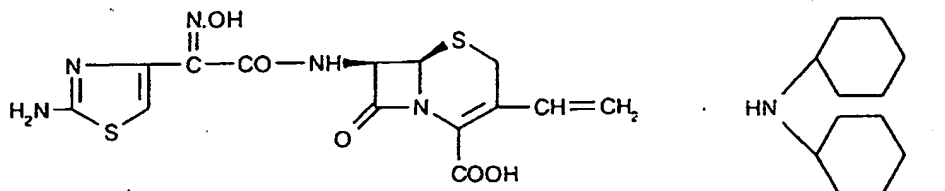
72 Inventor(s):

60 Dependency:

56 Citations considered for the purpose of delimitation from the prior art:

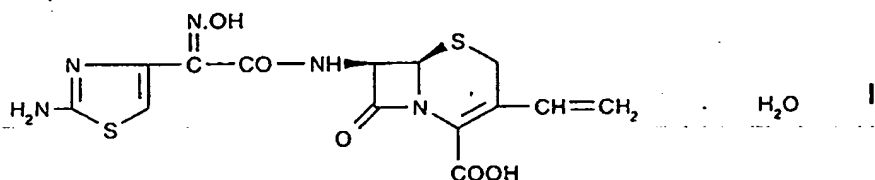
Organic compound

The invention relates to the new crystalline salt of 7-(Z)-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid with dicyclohexylamine of formula



and to processes for its preparation and use in purifying 7-(Z)-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid.

7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid in monohydrate form or cefdinir of formula



is one of the most modern orally available cephalosporins having a relatively broad antibacterial spectrum and high β -lactamase stability (see Y. Inamoto, Toshiyuki Chiba, Toshiaki Kiamimura and Takao Takaya, J. Antibiotics Vol XLI, No 6, 829, 1988).

Cefdinir can be prepared by various routes. For example, as described in the above literature reference, the antibiotic can be prepared by acylation of 7-amino-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid diphenylmethyl ester hydrochloride using 4-bromoacetoacetyl bromide, subsequent nitrosation using sodium nitrite, further reaction of the reaction product with thiourea and subsequent ester cleavage using trifluoroacetic acid-anisole. That route has the disadvantage that, on the one hand, the complete 7-acyl side-chain is built up on the relatively expensive β -lactam nucleus and synthesis of the active ingredient is therefore expensive. However, as a result of the presence of the benzhydryl group, all stages are easy to purify, for example by chromatography. ES 2013828 describes a simple synthesis of the

active ingredient by reacting 7-amino-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid in silyl ester form with 2-(Z)-(2-aminothiazol-4-yl)-2-acetoxyiminoacetyl chloride hydrochloride, removing the silyl protecting group by aqueous working-up and removing the acetoxy group by treatment of the desilylated product with a base or acid. That synthesis of the active ingredient is, in comparison, significantly more economical but is problematic as regards achieving the purity that is required of an active ingredient.

There is accordingly a need for an efficient method of purifying cefdinir that follows the second synthesis route or similar synthesis routes, for example using a trityl protecting group for temporary protection of the oxime function in the side-chain or using a different reactive derivative of a protected side-chain, for example 2-(Z)-(2-aminothiazol-4-yl)-2-acetoxyiminoacetic acid S-mercaptobenzothiazolyl ester or 2-(Z)-(2-aminothiazol-4-yl)-2-triphenylmethyl-oxyiminoacetic acid S-mercaptobenzothiazolyl ester or its additionally N-trityl-protected derivative, and of purifying unsuccessful batches which may also occur or be produced using the first route or any other synthesis route. The problem was solved by finding the crystalline salt of formula I.

The dicyclohexylamine salt of formula I is crystalline, is distinguished by high purification power with respect to by-products/degradation products of cefdinir and is very simple to prepare. It is surprising, especially, that cefdinir remains stable under the basic conditions during preparation of the salt of the compound of formula I even though the active ingredient is unstable in alkaline media (Yoshihiko Okamoto *et al.*, J. of Pharmaceutical Sciences, Vol 85, No 9, 976, 1996). With various other amine bases, for example with *tert*-octylamine, under the same conditions, decomposition (in some cases on a massive scale) was found.

According to the invention, the dicyclohexylamine salt of formula I is obtained as follows: Impure cefdinir is dissolved or suspended in a solvent or solvent mixture, dicyclohexylamine is added, whereupon the compound of formula I crystallises out or the suspension of the compound of formula II changes into a suspension of crystals of formula I, or an anti-solvent is added to the resulting solution. Suitable solvents are, especially, polar organic solvents, such as amides, for example dimethylformamide, alcohols, for example methanol or ethanol, ketones, for example acetone, in combination with water. Suitable anti-solvents are nonpolar solvents, such as ethers, for example diethyl ether or tetrahydrofuran, or acetone.

The amount of dicyclohexylamine is not critical but, based on experience, from stoichiometric amounts to a two-fold excess of base, based on the cefdinir used, are used.

If it is desired to carry out a further purification of the cefdinir by means of the compound of the invention of formula I, it is not necessary to produce the compound of formula II or its hydrate first. The crystallisation procedure can be repeated with the compound of formula I in one of the above-mentioned solvents or solvent mixtures but, of course, in that case dicyclohexylamine is not added to the system.

Liberation of the compound of formula II or its hydrate is extremely simple:

For example, the compound of the invention of formula I is dissolved in water and the pH of the solution is adjusted to a value of about from 2 to 3 with an acid, whereupon the product of formula II crystallises in hydrate form. A suitable acid is, especially, sulfuric acid. If it is desired to remove the dicyclohexylamine before precipitation of the active ingredient, conventional methods, such as extraction or cation exchangers, are suitable for the purpose.

In the following Examples, which are intended to illustrate the invention but do not limit the scope thereof, all temperatures are given in degrees Celsius.

Example 1: 7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid dicyclohexylamine salt

10 g of crude cefdinir are suspended in a mixture of 50 ml of H₂O and 50 ml of acetone and, with stirring, 5 ml of dicyclohexylamine are added. Dissolution occurs only briefly; the title compound then starts to crystallise. The suspension is left to stand for 10 minutes and 250 ml of acetone are then added dropwise, with stirring. The suspension is then stirred for a further 30 minutes at room temperature and the product is then isolated by means of a suction filter. Washing is carried out using a total of 60 ml of acetone and drying is carried out overnight in a vacuum drying cabinet at 40°.

Purity: 98.6 % cefdinir
Decomposition from 175°

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.41 (d, 1H, J = 8.1 Hz, NH); 7.12 (s, 2H, NH₂); 6.99 (dd, 1H, J = 11.4 and 17.7 Hz, CH = CH₂); 6.64 (s, 1H, thiazole); 5.60 (dd, 1H, J = 4.8 and 8.1 Hz, H₇); 5.15 (d, 1H J = 17.7 Hz, CH = CH₂); 5.04 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H₆); 4.94 (d, 1H, J = 11.4 Hz, CH = CH₂); 3.52, 3.39 (AB d, 1H, J = 17 Hz, H₂); 3.21 (m, 2H); 2.05 (m, 4H); 1.8 (m, 4H); 1.6 (m, 2H); 1.2 – 1.4 (m, 10H).

Example 2: 7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid monohydrate from 7-(Z)-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid dicyclohexylamine salt

10 g of cefdinir dicyclohexylamine salt from Example 1 are dissolved in 175 ml of H₂O at 35-40° and 1 g of carbon is added to the slightly cloudy solution, which is stirred for 10 minutes. The carbon is filtered off, the carbon filter cake is washed with a total of 25 ml of H₂O and the pH of the combined aqueous solutions is slowly adjusted, at 35°, to 2.5 with 5M H₂SO₄, whereupon the title compound precipitates out. The product is washed with 34 ml of H₂O and dried overnight in a vacuum drying cabinet.

Purity: 99 %

The crude cefdinir used in Example 1 can be obtained, for example, as follows:

40 g of 7-amino-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid are suspended in 400 ml of dichloromethane. 55.7 ml of N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide are added dropwise to the suspension in the course of about 10 minutes. After stirring for about 2 hours at a temperature between 20° and 25°, an only slightly cloudy solution is obtained. Cooling to 0° is carried out and, in the course of 35 minutes, 52.2 g of 2-(Z)-(2-aminothiazol-4-yl)-2-acetoxyminoacetyl chloride hydrochloride are added in small portions. The mixture is stirred for 90 minutes at 0° and then, in the course of about 20 minutes, it is incorporated, with stirring, into a cold mixture at a temperature of 5° of 44.55 g of NaHCO₃, 600 ml of H₂O and 100 ml of dichloromethane. Stirring is continued for 10 minutes, the pH is corrected to 7.2-7.3 with saturated NaHCO₃ solution, the phases are separated, the aqueous phase is diluted with 300 ml of H₂O, 28.7 g of NH₄Cl are added, the pH is adjusted to pH 8 with 10 % K₂CO₃ solution and the mixture is stirred for 80 minutes, with a solution slowly forming and the pH being held at 8 by using more K₂CO₃ solution. The solution is then acidified to pH 3 with 5M H₂SO₄, whereupon the product precipitates out. The title compound is isolated by means of a suction filter, washed with 500 ml of H₂O and dried overnight in a vacuum drying cabinet.

HPLC purity: 94.3 %

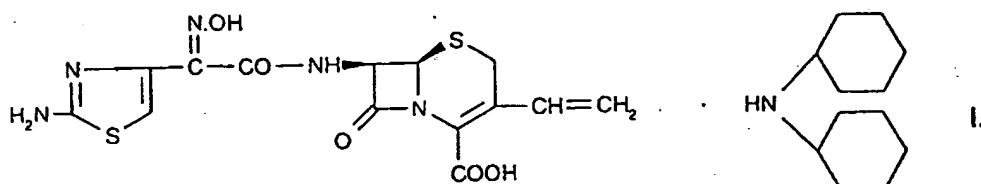
Reference Example: Purification of crude cefdinir by means of re-precipitation

10 g of crude cefdinir are suspended in 50 ml of H₂O, the suspension is cooled to 5° and, with stirring, the crude product is dissolved by adding sat. NaHCO₃ solution and adjusting to a pH of 5.9. 1 g of active carbon is added; the mixture is stirred for 10 minutes and filtered over a K-150 layer. The carbon filter cake is washed with a total of 20 ml of H₂O and the pH of the combined aqueous phases is slowly adjusted, at 35°, to 2.5 by adding dilute HCl, whereupon the product precipitates out. The product is isolated by means of a suction filter, washed with 40 ml of H₂O and dried overnight at room temperature in a vacuum drying cabinet.

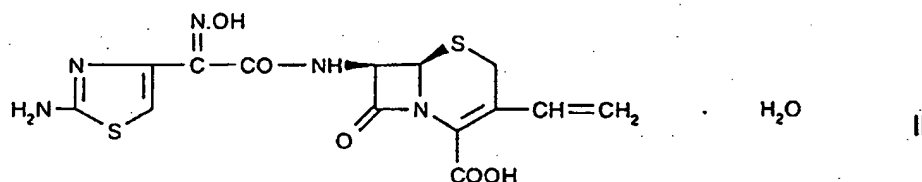
Purity: 97.9 %

Patent claims:

1. Crystalline 7-(Z)-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid dicyclohexylammonium salt of formula

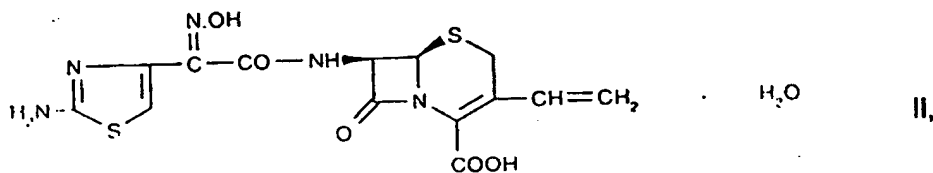


2. A process for the preparation of the compound of formula I, wherein cefdinir, which may or may not be impure, of formula



is dissolved or suspended in a solvent or solvent mixture and then dicyclohexylamine is added.

3. A process for the purification of 7-(Z)-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid of formula



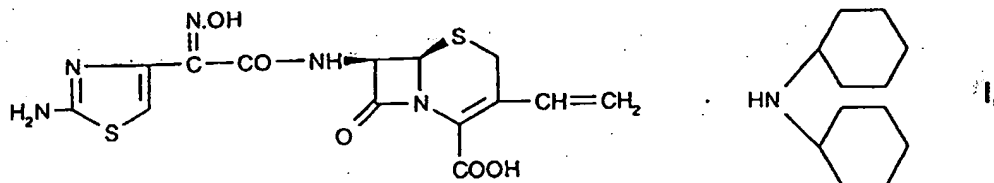
wherein the compound of formula II or its hydrate is reacted with dicyclohexylamine to form the compound of formula I, and the compound of formula II or its hydrate is liberated from the compound of formula I.

4. A process according to claim 3, wherein a mixture of water and acetone is used as solvent in preparing the compound of formula I from the compound of formula II.

5. A process according to claim 3, wherein methanol or ethanol, optionally in admixture with water, is used as solvent in preparing the compound of formula I from the compound of formula II.

Abstract of the disclosure:

The invention relates to the new cefdinir dicyclohexylamine salt of formula



processes for its preparation and its use in purifying cefdinir.

[Signature]
BIOCHEMIE
Gesellschaft m.b.H.

1997-04-02 SR/rb

winword/anmeld/biochem/prior/9859.doc

PCT/EP 98 / 0 19 53



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

1014 WIEN, KOHLMARKT 8 - 10

REC'D 11 JUN 1998

WIPO PCT

Gebührenfrei
gem. § 14, TP 1. Abs. 3
Geb. Ges. 1957 idgF.

Aktenzeichen A 570/97

Das Österreichische Patentamt bestätigt, daß

die Firma **BIOCHEMIE Gesellschaft m.b.H.**
in 6250 Kundl (Tirol),

am **4. April 1997** eine Patentanmeldung betreffend

"Organische Verbindungen",

überreicht hat und daß die beigeheftete Beschreibung mit der
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten
Beschreibung übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt

Wien, am 2. Februar 1998

Der Präsident:



Kanzlerat FUHLINGER
Fachoberinspektor

PRIORITY DOCUMENT

THIS PAGE IS
INTENTIONALLY
BLANK

A 570/97-1

Urtext

51 Int. CL⁴:

AT PATENTSCHRIFT 11 Nr.

73 Patentinhaber: BIOCHEMIE Gesellschaft m.b.H., 6250 Kundl/Tirol

54 Gegenstand: Organische Verbindungen

61 Zusatz zu Patent Nr.

62 Ausscheidung aus:

22 21 Angemeldet: 1997-04-04

23 Ausstellungspriorität:

33 32 31 Unionspriorität:

42 Beginn der Patentdauer:
Längst mögliche Dauer:

45 Ausgegeben:

72 Erfinder:

60 Abhängigkeit:

56 Druckschriften, die zur Abgrenzung vom Stand der Technik in Betracht gezogen wurden:

ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT
Verwaltungsstellen-Direktion

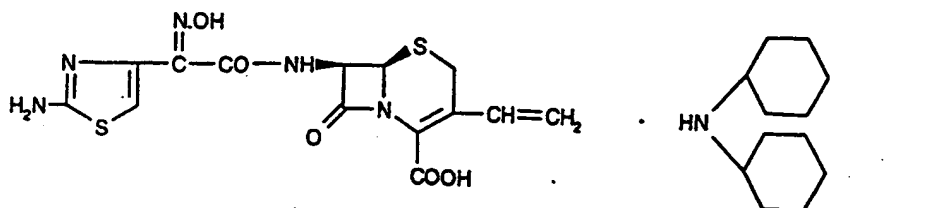
200- S Kanzleigebür
bezahlt. Bal.

88-40-90-11-12

Case 970-9859

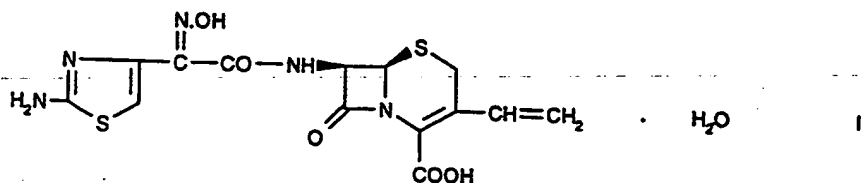
Organische Verbindung

Die Erfindung betrifft das neue kristalline Salz von 7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure mit Dicyclohexylamin der Formel



sowie Verfahren zu dessen Herstellung und Verwendung zur Reinigung von 7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.

7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure als Monohydrat bzw. Cefdinir der Formel



ist eines der modernsten oral verfügbaren Cephalosporine mit erweitertem antibakteriellem Spektrum und hoher β -Lactamasestabilität (vergleiche Y.Inamoto, Toshlyuki Chiba, Toshiaki Kiamimura und Takao Takaya, J.Antibiotics Vol XLI, No 6, 829, 1988).

Die Herstellung von Cefdinir kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Beispielsweise kann, wie im obigen Literaturzitat beschrieben, das Antibiotikum durch Acylierung von 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester.Hydrochlorid mit 4-Bromacetoacetyl-bromid, anschließender Nitrosierung mit Natriumnitrit, weiterem Umsatz des Reaktionsproduktes mit Thioharnstoff und anschließender Esterspaltung mit Trifluoressigsäure-Anisol hergestellt werden. Dieser Weg hat den Nachteil, daß einerseits die komplette 7-Acyl-seitenkette am relativ teuren β -Lactamnukleus aufgebaut wird, und damit die Synthese des Wirkstoffs teuer ist. Allerdings sind alle Stufen durch die Anwesenheit der Benzhydrylgruppe leicht reinigbar, beispielsweise durch Chromatographie. In ES 2013828 wird eine

einfache Synthese des Wirkstoffs durch Umsatz von 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure als Silylester mit 2-(Z)-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-acetoxyiminoacetylchlorid. Hydrochlorid, Entfernung der Silylschutzgruppe durch wäßrige Aufarbeitung und Abspaltung der Acetoxygruppe durch basische oder saure Behandlung des entsilylierten Produktes beschrieben. Diese Synthese des Wirkstoffs ist im Vergleich wesentlich ökonomischer, jedoch problematisch zur Erzielung der für einen Wirkstoff notwendigen Reinheit.

Demnach besteht ein Bedarf nach einer effizienten Reinigungsmethode für Cefdinir, welches dem zweiten Syntheseweg oder ähnlichen Synthesewegen, beispielsweise Verwendung einer Tritylschutzgruppe für den zeitweiligen Schutz der Oximfunktion in der Seitenkette oder Verwendung eines anderen reaktiven Derivates einer geschützten Seitenkette, beispielsweise 2-(Z)-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-acetoxyiminoessigsäure-S-mercaptobenzthiazylester oder 2-(Z)-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-triphenylmethoxyiminoessigsäure-S-mercaptobenzthiazylester oder dessen zusätzlich N-tritylgeschütztes Derivat, folgt, bzw. für Fehlchargen, wie sie auch nach Weg eins oder nach jedem beliebigen Syntheseweg erzeugt werden bzw. vorkommen können. Diese Aufgabe wurde durch das Auffinden des kristallinen Salzes der Formel I gelöst.

Das Dicyclohexylaminsalz der Formel I ist kristallin, zeichnet sich durch hohe Reinigungskraft bezüglich Neben-/Abbauprodukten des Cefdinirs aus und ist sehr einfach herzustellen. Überraschend ist insbesondere, daß Cefdinir unter den basischen Bedingungen bei der Salzherstellung der Verbindung der Formel I stabil bleibt, obwohl der Wirkstoff im Alkalischen instabil ist (Yoshihiko Okamoto et al., J. of Pharmaceutical Sciences, Vol 85, No 9, 976, 1996). Mit verschiedenen anderen Aminbasen, beispielsweise mit tert.-Oktylamin, wurde unter denselben Bedingungen (teilweise massive) Zersetzung beobachtet.

Erfindungsgemäß gelangt man zum Dicyclohexylaminsalz der Formel I folgendermaßen: Man löst bzw. suspendiert verunreinigtes Cefdinir in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, setzt Dicyclohexylamin zu, wobei die Verbindung der Formel I auskristallisiert oder die Suspension der Verbindung der Formel II in eine Kristallsuspension der Formel I übergeht, oder man setzt der erhaltenen Lösung ein Antilösungsmittel zu. Als Lösungsmittel eignen sich insbesondere polare organische Lösungsmittel wie Amide, beispielsweise Dimethylformamid, Alkohole, beispielsweise Methanol oder Ethanol, Ketone, beispielsweise Aceton, in Kombination mit Wasser. Als Antilösungsmittel eignen sich apolare Lösungsmittel, wie Ether, beispielsweise Diethylether oder Tetrahydrofuran, oder Aceton.

Die Menge an Dicyclohexylamin ist nicht kritisch, erfahrungsgemäß werden aber stöchiometrische Mengen bis zu einem doppelten Überschuß an Base bezogen auf eingesetztes Cefdinir eingesetzt.

Will man eine nochmalige Reinigung des Cefdinirs über die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I durchführen, ist es nicht notwendig, erst die Verbindung der Formel II oder deren Hydrat zu erzeugen. Man kann das Kristallisationsverfahren mit der Verbindung der Formel I in einem der oben genannten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische wiederholen, ohne dann natürlich dem System Dicyclohexylamin zuzugeben.

Die Freisetzung der Verbindung der Formel II oder deren Hydrat gestaltet sich denkbar einfach:

Man löst beispielsweise die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I in Wasser und stellt den pH-Wert der Lösung mit einer Säure auf einen Wert von ca. 2 - 3, wobei das Produkt der Formel II als Hydrat kristallisiert. Als Säure eignet sich insbesondere Schwefelsäure. Will man das Dicyclohexylamin vor der Fällung des Wirkstoffs entfernen, eignen sich dazu klassische Methoden wie Extraktion oder Kationentauscher.

In den folgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern sollen, ohne jedoch den Umfang einzuschränken, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

Beispiel 1: 7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.Dicyclohexylaminsalz

10 g Cefdinir roh werden in einem Gemisch aus 50 ml H₂O und 50 ml Aceton suspendiert, und unter Rühren werden 5 ml Dicyclohexylamin zugegeben. Es tritt erst kurz Lösung ein, dann beginnt die Titelverbindung zu kristallisieren. Man läßt die Suspension 10 Minuten stehen und tropft anschließend unter Rühren 250 ml Aceton zu. Man rührt die Suspension dann noch weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur und isoliert anschließend das Produkt über eine Nutsche. Es wird mit insgesamt 60 ml Aceton gewaschen und über Nacht im Vakuumtrockenschrank bei 40 ° getrocknet.

Reinheit: 98.6 % Cefdinir

Zersetzung ab 175 °

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.41 (d, 1H, J = 8.1 Hz, NH); 7.12 (s, 2H, NH₂); 6.99 (dd, 1H, J = 11.4 u. 17.7 Hz, CH = CH₂); 6.64 (s, 1H, thiazol); 5.60 (dd, 1H, J = 4.8 u. 8.1 Hz, H₇); 5.15 (d, 1H, J = 17.7 Hz, CH = CH₂); 5.04 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H₆); 4.94 (d, 1H, J = 11.4 Hz, CH = CH₂); 3.52, 3.39 (AB d, 1H, J = 17 Hz, H₂); 3.21 (m, 2H); 2.05 (m, 4H); 1.8 (m, 4H); 1.6 (m, 2H); 1.2 - 1.4 (m, 10H).

Beispiel 2: 7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.Monohydrat aus 7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.Dicyclohexylaminsalz

10 g Cefdinir.Dicyclohexylaminsalz aus Beispiel 1 werden in 175 ml H₂O bei 35-40 ° gelöst, und die leicht trübe Lösung wird mit 1 g Kohle versetzt und 10 Minuten gerührt. Man filtriert von der Kohle ab, wäscht den Kohlekuchen mit insgesamt 25 ml H₂O und stellt den pH-Wert der vereinigten wäßrigen Lösungen langsam bei 35 ° mit 5 m H₂SO₄ auf 2.5, wobei die Titelverbindung ausfällt. Das Produkt wird mit 34 ml H₂O gewaschen und im Vakuumtrockenschrank über Nacht getrocknet.

Reinheit: 99 %

Das in Beispiel 1 eingesetzte rohe Cefdinir kann beispielsweise folgendermaßen erhalten werden:

40 g 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure werden in 400 ml Dichlormethan suspendiert. Der Suspension werden innerhalb ca. 10 Minuten 55.7 ml N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid zugetropft. Nach ca. 2 Stunden Rühren bei einer Temperatur zwischen 20 ° und 25 ° liegt eine nur mehr leicht trübe Lösung vor. Man kühlt auf 0 ° ab und gibt innerhalb 35 Minuten 52.2 g 2-(Z)-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-acetoxyminoacetylchlorid-Hydrochlorid in kleinen Portionen zu. Man rührt das Gemisch 90 Minuten bei 0 ° nach und trägt es dann innerhalb ca. 20 Minuten unter Rühren in ein 5 ° kaltes Gemisch aus 44.55 g NaHCO₃, 600 ml H₂O und 100 ml Dichlormethan ein. Man rührt 10 Minuten weiter, korrigiert den pH-Wert mit gesättigter NaHCO₃-Lösung auf 7.2 - 7.3, trennt die Phasen, verdünnt die wäßrige Phase mit 300 ml H₂O, gibt 28.7 g NH₄Cl zu, stellt den pH-Wert mit einer 10%igen K₂CO₃-Lösung auf pH 8 und rührt das Gemisch 80 Minuten, wobei langsam eine Lösung entsteht und der pH-Wert mit weiterer K₂CO₃-Lösung auf 8 gehalten wird. Man säuert dann die Lösung mit 5 m H₂SO₄ auf pH 3 an, wobei das Produkt ausfällt. Die Titelverbindung wird über eine Nutsche isoliert, mit 500 ml H₂O gewaschen und über Nacht im Vakuum-trockenschrank getrocknet.

Reinheit HPLC: 94.3 %

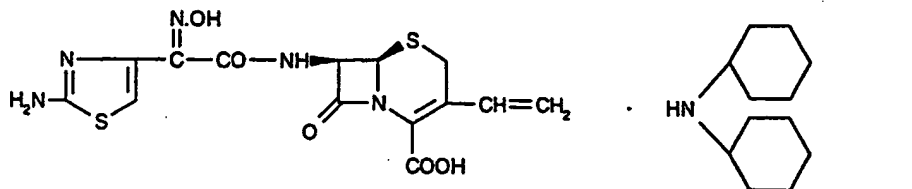
Referenzbeispiel: Reinigung von Cefdinir roh über Umfällung

10 g rohes Cefdinir werden in 50 ml H₂O suspendiert, die Suspension wird auf 5 ° gekühlt, und unter Rühren wird das Rohprodukt durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung und Einstellen eines pH-Wertes von 5.9 in Lösung gebracht. Man gibt 1 g Aktivkohle zu, rührt das Gemisch 10 Minuten und filtriert über eine K-150 Schicht. Der Kohlekuchen wird mit insgesamt 20 ml H₂O gewaschen, und der pH-Wert der vereinigten wäßrigen Phasen wird bei 35 ° durch Zugabe von verdünnter HCl langsam auf 2.5 gestellt, wobei das Produkt ausfällt. Es wird über eine Nutsche isoliert, mit 40 ml H₂O gewaschen und über Nacht im Vakuum-trockenschrank bei Raumtemperatur getrocknet.

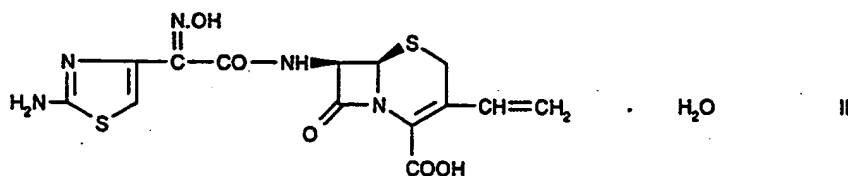
Reinheit: 97.9 %

Patentansprüche:

1. Kristallines 7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.Dicyclohexylammoniumsalz der Formel

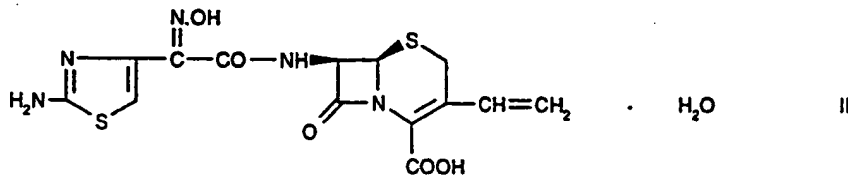


2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man gegebenenfalls verunreinigtes Cefdinir der Formel



in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch löst oder suspendiert und anschließend Dicyclohexylamin zusetzt.

3. Verfahren zur Reinigung von 7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure der Formel

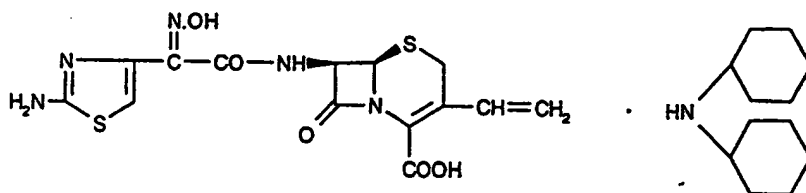


dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel II oder deren Hydrat mit Dicyclohexylamin zur Verbindung der Formel I umsetzt und aus der Verbindung der Formel I die Verbindung der Formel II oder deren Hydrat freisetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel zur Herstellung der Verbindung der Formel I aus der Verbindung der Formel II ein Gemisch aus Wasser und Aceton verwendet.
 5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel zur Herstellung der Verbindung der Formel I aus der Verbindung der Formel II Methanol oder Ethanol, gegebenenfalls im Gemisch mit Wasser, verwendet.
-

Zusammenfassung:

Die Erfindung betrifft das neue Cefdinir.Dicyclohexylaminsalz der Formel



Verfahren zu dessen Herstellung und seine Verwendung zur Reinigung von Cefdinir.

M. A. C. P.
BIOCHEMIE
 Gesellschaft m.b.H.

1997-04-02 SR/rb

winword/anmeld/biochem/prior/9859.doc

**THIS PAGE IS
INTENTIONALLY
BLANK**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.